



TITLE:

脳血管攣縮の発生機序に関する実験的研究：特に新鮮ヒト脳動脈の収縮性および，クモ膜下出血後の血管反応性の変化について

AUTHOR(S):

半田, 寛

CITATION:

半田, 寛. 脳血管攣縮の発生機序に関する実験的研究：特に新鮮ヒト脳動脈の収縮性および，クモ膜下出血後の血管反応性の変化について. 日本外科宝函 1987, 56(2): 124-137

ISSUE DATE:

1987-03-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/204020>

RIGHT:

脳血管攣縮の発生機序に関する実験的研究
—特に新鮮ヒト脳動脈の収縮性および、
クモ膜下出血後の血管反応性の変化について—

京都大学脳神経外科学教室（指導：菊池晴彦教授）

半 田 寛

〔原稿受付：昭和61年12月25日〕

Pathogenesis of Cerebral Vasospasm:
With Special References to the Response of Fresh Human
Cerebral Arteries to Red Blood Cell Hemolysate and
the Changes in the Responses of Cerebral Arteries to
Vasoconstrictor Substances after Subarachnoid Hemorrhage

YUTAKA HANDA

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. HARUHIKO KIKUCHI)

One of the most important candidates as a causative substance of cerebral vasospasm after a subarachnoid hemorrhage is the breakdown products of red blood cells (hemolysate). But the responses of human cerebral arteries to hemolysate are controversial. So, the responses of freshly isolated human, monkey and canine cerebral arteries to various vasoconstrictor substances including serotonin (5-HT), norepinephrine (NE), prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), PGE_2 and hemolysate were examined in vitro. 5-HT, $PGF_{2\alpha}$ and hemolysate induced concentration-dependent constriction in the human cerebral artery, the maximal response being similar to those in monkey and canine cerebral arteries. Human and monkey cerebral arteries constricted markedly to NE, while canine cerebral arteries did not contract to NE. PGE_2 elicited a contraction in monkey and canine cerebral arteries dose-dependently, but PGE_2 elicited a relaxation in low concentration ($\leq 10^{-6}$ M) and contraction in high concentration (10^{-5} M) in human cerebral arteries. There was a marked variability in response of human cerebral arterioles to hemolysate, but as larger arterioles ($\geq 500 \mu\text{m}$ diameter) are concerned, it induced dose-dependent constriction in the

Key words: Cerebral vasospasm, Subarachnoid hemorrhage, Red blood cell hemolysate, Human cerebral arteries, Prostaglandin.

索引語：脳血管攣縮，クモ膜下出血，赤血球溶血液，ヒト脳血管，プロタグランディン。

Present address: Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

human cerebral artery, the maximal response being similar to those in monkey and canine cerebral arteries. The regional heterogeneity in the responsiveness of the monkey cerebral arteries were also investigated. The constrictions induced by NE, PGE₂, PGF_{2α} and hemolysate were more extensive in larger arterioles ($\geq 350 \mu\text{m}$). There was no regional difference in the response induced by 5-HT.

The effects of a subarachnoid hemorrhage on the arterial responsiveness were also investigated. A subarachnoid hemorrhage was made in dogs by an autologous blood injection into the cisterna magna. The responsivenesses of canine cerebral arteries to 5-HT, PGE₂, PGF_{2α}, hemolysate and PGI₂ were reduced significantly 48 hours after the induction of the subarachnoid hemorrhage.

The results imply that the hemolysate may well be one of the causative factors of the cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in human beings, although the maintenance and progression of the cerebral vasospasm may not be caused solely by vasoconstrictor substances such as hemolysate.

結 言

クモ膜下出血後のいわゆる脳血管攣縮は、患者の予後を左右する重大な合併症であり、これまでに数多くの研究がなされてきたが、いまだその成因は明らかではない。しかし CT 所見の分析が進むにつれて、脳血管撮影上の攣縮は、CT 上クモ膜下腔に厚く貯留した血腫の部位にはほぼ一致して発生する事が明らかとなってきた⁹⁾。この事から、攣縮が血管収縮物質による収縮であるとすれば、その収縮物質はクモ膜下血腫中に存在するであろうと考えられる^{8,9)}。

血腫中に含まれ、脳動脈に強い収縮を惹き起す主な物質には、serotonin などの血小板由来物質と、hemoglobin などの赤血球由来物質がある。我々は、赤血球溶血液 (hemolysate) の脳動脈収縮作用が24時間以上安定で、持続性の収縮を惹き起す¹⁸⁾ことから、クモ膜下血腫中の血管収縮物質が攣縮の発生に関与するとすれば、それは、hemoglobin を中心とした赤血球溶血液であろうと考えてきた¹⁰⁾。

また、脳血管攣縮は、クモ膜下出血後3～4日して発生するという臨床経過上の特徴があるが、この発生時期は血腫の溶血がピークとなる時期とほぼ一致しており、上記の考えの根拠の一つとなっている。

ところで、我々は、イヌ又はネコを用いた実験により、hemolysate がいわゆる脳血管攣縮の原因物質として働き得る事を報告してきた^{15,16,18)}。しかし、真に臨床上の脳血管攣縮が hemolysate による収縮で起こ

ると断定するには、更に明らかにすべき点がいくつかある。その第一は、一般に薬物に対する血管の反応性には、種差や、血管の部位による違いなどのある事が知られており、イヌ、ネコ脳動脈を用いた実験の結果から、直ちにヒト脳動脈の反応を類推することはできないという点である。そこで本研究では、まず、イヌ、サル、ヒトの脳動脈を用いて、hemolysate を含めた種々の血管収縮物質に対する反応性を、種差、部位差(血管径による違い)について比較検討し、果たして、ヒト脳底部主幹動脈に於ても hemolysate が攣縮原因物質として作用しうるものかどうかを検討した。またその際、ヒト剖検脳から摘出した脳動脈を実験材料として用いることが適切であるかどうかという点も、薬物による収縮反応の死後変化という観点から検討した。

また、第二点として、我々は正常な血管を用いて実験を行ってきたが、実際の臨床上の脳血管攣縮は、前述のごとく、出血発作から数日を経て初めて起こり、この間、脳動脈は血腫にとり囲まれた状態に置かれる。従って、攣縮の起こる時期には、必ずしも正常な血管であることは言いきれない。すなわち、クモ膜下出血の直接の影響により、血管側の血管作動性物質に対する感受性が変化している可能性もある。そこで、本研究では、更に、イヌに実験的クモ膜下出血 (SAH) を起こし、出血後の時間経過による脳動脈薬物反応の変化を正常のそれと比較して、クモ膜下出血による血管平滑筋の感受性の変化を検討した。

方 法

実験は、ヒト、イス、サル脳表動脈を用い、in vitroで行った。体重 9~17 kg の雑種成犬、4~7 kg のニホンザルに pentobarbital 40 mg/kg 腹腔内投与による麻酔を施行し、総頸動脈からの脱血により屠殺した。イス、サルでは、直ちに脳を摘出し、下記栄養液中に浸して脳表動脈を摘出した。ヒト脳動脈は、悪性グリオーマの患者に lobectomy を施行した際に得られる、内径約 150 μ m から 700 μ m の新鮮脳軟膜動脈を用いた。血管はラセン状条片標本として 20 ml の organ bath 中に懸垂し、一方を固定、一方を張力トランスデューサー (strain gauge transducer, Toyo-Boldwin 社製) に接続した。栄養液としては、modified Ringer-Locke 液を用い、その組成は、 Na^+ 139.7, K^+ 5.4, Ca^{++} 2.2, Mg^{++} 1.0, Cl^- 131.5, HCO_3^- 20.0, glucose 5.6 (mM) とした。これを 37°C に保ち、95% O_2 , 5% CO_2 の混合ガスを持続的に通気して、pH は 7.3 に保った。最も良く反応し、かつ安定した反応性のある resting tension として、ヒト脳動脈の場合は、内径 400 μ m 以上には 1.0 g、それ以下には 0.5 g を、サル脳動脈の場合、内径 700 μ m 以上には 1.5 g、350 μ m 以上 700 μ m 未満には 1.0 g、350 μ m 以下には 0.5 g をまた、イス脳動脈内径 500 μ m 以上には 1.5 g をそれぞれ負荷した。血管径の計測は、脳血管のラセン状条片標本作製時に血管内腔に挿入する注射針の太さから割り出した。種差の検討には、ヒト、サル、イス脳

動脈を用い、太さの違いによる反応性の差の検討には、ヒト、サル脳動脈を用いた。

血管収縮物質に対する反応の強さは、原則として、それぞれのラセン状条片標本の K^+ 30 mM による最大収縮を 100% とし、各物質に対する等尺性張力変化を百分率で表示したが、クモ膜下出血による影響を検討する際には、張力変化の絶対値で表示した。血管弛緩物質の反応の強さは、 $\text{PGF}_2\alpha$ 10^{-5} M による収縮安定状態から、papaverine 10^{-4} M による最大弛緩までの差を 100% として百分率で表示した。用いた血管作動物質は、serotonin (5-HT), norepinephrine (NE), prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ ($\text{PGF}_{2\alpha}$), PGE_2 , PGI_2 及び hemolysate である。 $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_2 , PGI_2 は、小野製薬工業株式会社より提供を受けた。hemolysate は、次のようにして調製した。イス血液をクエン酸加下、採血し、500 rpm, 20 分間の遠沈により buffy-coat を除去、次いで 2000 rpm, 10 分間の遠沈により、血清を除去した後、得られた赤血球を 5 倍容の生食で 3 回洗浄した。洗浄赤血球に、ほぼ等容の蒸留水を加え、4°C で一昼夜静置し、溶血させた。hemolysate を 4°C, 15000 rpm で 20 分間遠沈し、ghost-free の上清液を試料として用いた。hemolysate の濃度は、シアンメトヘモグロビン法による hemoglobin (Hb) 濃度で表した。死後変化が血管の反応性に及ぼす影響は、イス脳動脈を用いて検討した。イス脳底動脈を死後 3 日間、4°C 栄養液中で冷保存したものとの反応性を新鮮脳底動脈と比較した。反応の強さは、各物質に対する等尺性張力変化を絶対

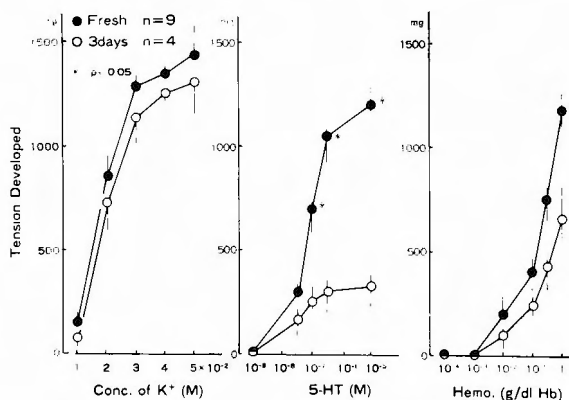


図1. イス脳を3日間、栄養液中で冷保存 (4°C) する事による脳動脈系反応性に及ぼす影響 (死後変化)

K^+ では応性変化を認めないが、5-HT では 10^{-7} M 以上の濃度で冷保存により反応性が著明に低下する。hemolysate では、反応性低下は 5-HT 程著明ではないが、1g/dlHb 濃度で有意の反応性低下を認める。mean \pm SEM

値で示した。用いた物質は、KCl, 5-HT, hemolysate である。

クモ膜下出血による血管反応性の変化を見る為、実験的クモ膜下出血は、呼吸抑制をできるだけ少なくし、操作を安全にする為、麻酔は、ketamine 15 mg/kg 筋注し、pentobarbital 20 mg/kg 静脈投与にて行った。腹臥位にて、イヌ大槽を穿刺し、髄液の流れを確認、0.5 ml/kg 除去した後、股動脈より得た自家血を同量、静かに注入して作成した。クモ膜下出血作成後、6 時間後、48 時間後に屠殺して、脳底動脈を摘出した。摘出時には、全例において脳底部にクモ膜下血腫を認めた。脳血管攣縮の程度は、Seldinger 法にて椎骨動

脈撮影 (VAG) を施行して確認した。

結 果

1) 血管収縮物質に対する脳動脈反応性の死後変化について

イヌ脳動脈を死後 3 日間、4°C で冷保存しておく、新鮮脳動脈に比して、K⁺ に対する反応性は、ほとんど変化しないのに対し、5-HT では著明に低下した。すなわち、5-HT 10⁻⁵M においては、新鮮脳動脈では、収縮の絶対値は、1250±110 mg (n=9) であるのに対し、3 日間冷保存した脳血管では、325±95 mg (n=4) となり、10⁻⁷M 以上の濃度で冷保存脳血管は、5-HT に

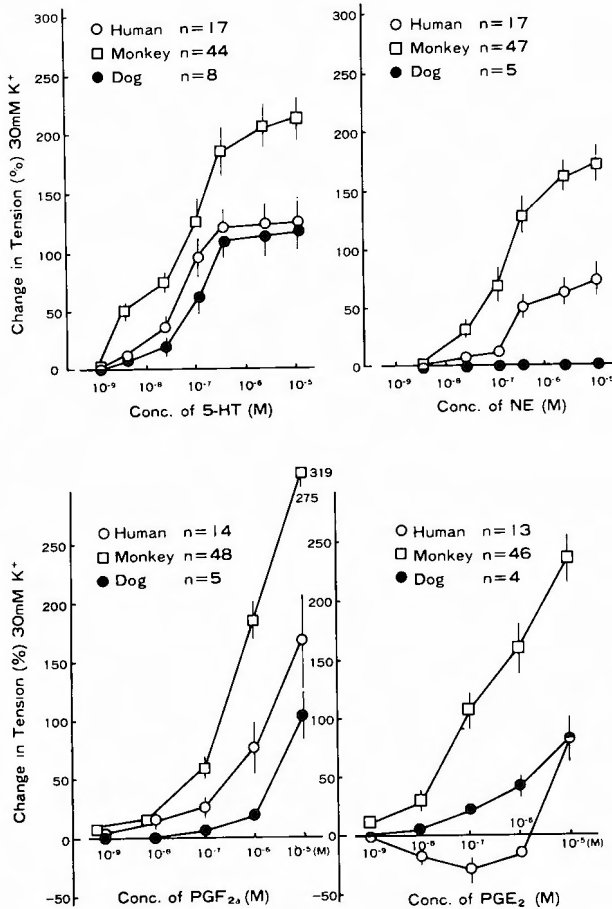


図2. 脳動脈薬物反応性の種差 (ヒト, サル, イヌ)

5-HT では、種差を認めず、濃度依存的に強い収縮反応を示す。NE では、ヒト、サル脳動脈は、濃度依存的に強い収縮反応を示す。イヌ脳動脈はほとんど無反応である。PGF_{2α} では、種差を認めず、濃度依存的に強い収縮作用を示す。PGE₂ では、サル、イヌ脳動脈は濃度依存的に強い収縮反応を示す。ヒト脳動脈は、10⁻⁶M 以下で弛緩、10⁻⁵M で収縮と、二相性の反応を示す。mean±SEM

対して有意の反応性低下を認めた. hemolysate では 1 g/dlHb 濃度において, 新鮮脳動脈では, 1175±85 mg (n=9) であるのに対し, 3日間冷保存脳血管では, 660±150 mg (n=4) と有意の反応性低下を認めた (図1).

2) 種差による反応性の違いについて

K+30 mM による収縮の絶対値は, ヒトでは内径 400 μm 以上で 630±250 mg (n=6), 400 μm 以下では 160±41 mg (n=14), サルでは内径 700 μm 以上で 390±62 mg (n=16), 350 μm 以上 700 μm 未満で 240±43 mg (n=19), 350 μm 以下で 78±15 mg (n=12), イヌでは, 内径 500 μm 以上で 1250±210 mg (n=12) であった.

5-HT は, イヌ, サル, ヒト脳動脈いずれに対しても強い収縮反応を示した(図2). 最大収縮はそれぞれ K+30 mM による収縮の 124±22% (n=17), 212±20% (n=44), 116±16% (n=8) であった. NE はサル, ヒト脳動脈に強い収縮反応を示し, 最大収縮はそれぞれ, K+30 mM による収縮の 170±16% (n=47), 72±15% (n=17) であった. イヌ脳動脈は NE にほとんど反応

を示さなかった. PGF₂α は, イヌ (n=5), サル (n=48), ヒト (n=14) 脳動脈いずれにても強い収縮反応を示し, 最大収縮は, それぞれ K+30 mM による収縮の 106±18%, 319±44%, 168±38% であった. PGE₂ は, イヌ, サル脳動脈では濃度依存的に収縮反応のみを示し, 最大収縮は, それぞれ K+30 mM による収縮の 84±16% (n=4), 236±20% (n=46) であった. ヒト脳動脈 (n=13) に於ては, 10⁻⁶M 以下の低濃度で弛緩反応, 10⁻⁵M の高濃度で収縮という二相性の反応を示した. 最大収縮は, K+30 mM による収縮の 84±22% であった. 後述する如く, ヒトの hemolysate に対する反応性は種々である為, 内径 500 μm 以上のものに限って, イヌ (n=12), サル (n=32), ヒト (n=6) 脳動脈の反応性を比較すると, 最大収縮は, K+30 mM による収縮のそれぞれ 118±20%, 224±16%, 84±34% で, ヒト脳動脈もイヌ, サル脳動脈と同様に hemolysate で強い収縮反応を示した (図3). 種差による各薬剤に対する見かけ上の median effective dose (ED₅₀) を比較すると, NE で, イヌ脳動脈はほとんど反応を示さず, ED₅₀ が測定不能, PGE₂ で, ヒト脳動脈の

表1. 種差による脳動脈の見かけ上の median effective dose (ED₅₀)

脳動脈	5-HT (×10 ⁻⁷ M)	NE (×10 ⁻⁷ M)	PGF ₂ α (×10 ⁻⁶ M)	PGF ₂ (×10 ⁻⁶ M)	Hemo. (×10 ⁻¹ g/dlHb)
ヒト	1.5±0.4(8)	3.5±0.5(13)	2.0±0.6(10)	6.3±0.4(14)*	3.1±0.6(15)
イヌ	1.1±0.3(17)	—	3.6±1.0(5)	1.7±0.7(4)	4.9±1.4(5)
サル	1.3±0.2(44)	2.9±0.2(40)	1.9±0.3(43)	1.9±0.3(43)	1.3±0.2(25)

* p<0.05 (ヒトがイヌ, サルに対して)

部位差 (太さの違い) による見かけ上の median effective dose (ED₅₀)

サル脳動脈	5-HT (×10 ⁻⁷ M)	NE (×10 ⁻⁷ M)	PGF ₂ α (×10 ⁻⁶ M)	PGE ₂ (×10 ⁻⁶ M)	Hemo. (×10 ⁻¹ g/dlHb)
内径≤350μm	1.5±0.3(12)	2.8±0.4(10)	3.2±0.5(15)	2.6±0.7(10)	1.2±0.2(11)
>350μm	1.1±0.2(18)	2.9±0.4(30)	1.3±0.2(29)*	1.6±0.4(19)	1.5±0.4(14)

* p<0.05

クモ膜下出血による見かけ上の median effective dose (ED₅₀)

イヌ脳底動脈	5-HT (×10 ⁻⁷ M)	PGF ₂ α (×10 ⁻⁶ M)	PGE ₂ (×10 ⁻⁶ M)	Hemo. (×10 ⁻¹ g/dlHb)	PGI ₂ (×10 ⁻⁷ M)
Control	2.0±0.7(9)	3.6±0.5(10)	3.8±1.3(6)	2.8±1.0(6)	1.8±0.4(5)
SAH 6時間	0.5±0.1(8)*	3.1±0.8(6)	3.5±0.7(6)	3.8±0.6(8)	2.3±0.6(7)
SAH 48時間	2.3±0.7(8)	3.7±0.5(8)	3.8±0.6(8)	5.0±0.5(6)	3.2±0.9(6)

* p<0.05 (SAH 6時間が, control, SAH 48時間に対して)

()内は例数
mean±SEM

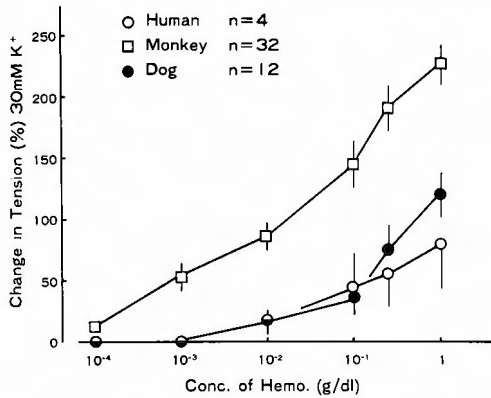


図3. hemolysate 反応性の種差 (ヒト, サル, イヌ)
内径 500 μm 以上の太さの脳動脈では, 種差を認めず, 濃度依存的に強い収縮反応を示す.
mean \pm SEM

ED₅₀ が, イヌ, サルに比べて, 有意に高く, sensitivity の低下を示した他は, 有意差を認めなかった (表 1).

表2. サル脳動脈の血管収縮物質に対する近似, 遠位脳動脈の血管径

	proximal (μm)	distal (μm)
5-HT	730 \pm 33 (33)	210 \pm 16 (10)
NE	730 \pm 32 (35)	220 \pm 17 (11)
PGF ₂ α	720 \pm 31 (36)	210 \pm 15 (11)
PGE ₂	730 \pm 32 (34)	210 \pm 16 (10)
Hemolysate	740 \pm 30 (32)	210 \pm 16 (10)

()内は例数
(mean \pm SEM)

3) 血管径による反応性の違いについて

各物質による収縮の濃度反応曲線をサル脳動脈の太い血管, 細い血管で比較した. 検討した物質別に, 標本の平均内径を表 2 に示した. まず 5-HT に関しては, 太さによる反応性の違いを認めず, 太い血管 (n=33) も, 細い血管 (n=10) も同様に強い収縮を示し

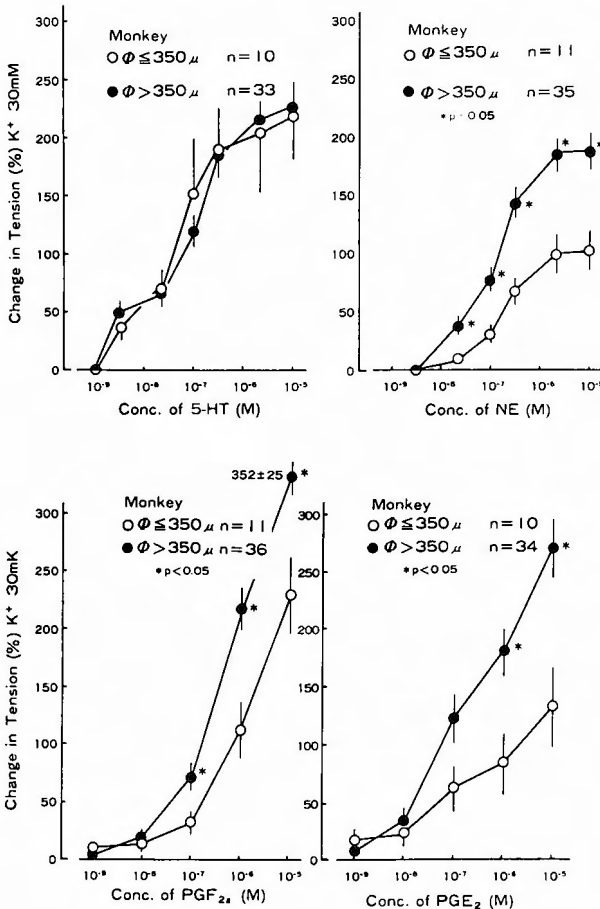


図4. 太さ (部位差) によるサル脳動脈薬物反応性の違い (細い血管: 内径 350 μm 以下, 太い血管: それ以上)
5-HT は部位差認めず, 濃度依存的に強い収縮反応を示す. NE は, 2×10^{-8} M 以上の濃度で, 太い血管の方が有意に強い収縮反応を示す. PGF₂ α は 10^{-7} M 以上の濃度で, また, PGE₂ は, 10^{-6} M 以上の濃度で太い血管の方が有意に強い収縮作用を示す. mean \pm SEM

た. 最大収縮は, それぞれ $K^+30\text{mM}$ による収縮の $226\pm22\%$, $218\pm36\%$ であった (図4). サル脳動脈の NE に対する収縮反応はイヌと異なり, 非常に強く, しかも $2\times10^{-8}\text{M}$ 以上の濃度で太い動脈 ($n=35$)の方が細い動脈 ($n=11$)より有意に強い収縮を示し, 最大収縮は, それぞれ $K^+30\text{mM}$ による収縮の $190\pm13\%$, $102\pm18\%$ であった. $\text{PGF}_2\alpha$ では 10^{-7}M 以上の濃度で太い動脈 ($n=36$)の方が細い動脈 ($n=11$)より強い収縮を示し, 最大収縮はそれぞれ, $K^+30\text{mM}$ による収縮の $325\pm25\%$, $230\pm32\%$ であった. PGE_2 では, 10^{-6}M 以上の濃度で, 太い動脈 ($n=34$)の方が細い動脈 ($n=10$)より強い収縮を示した. 最大収縮は, それぞれ $K^+30\text{mM}$ による収縮の $270\pm22\%$, $132\pm34\%$ であった (図4). hemolysate についても, サル脳動脈では, 他の収縮物質同様, 太い動脈 ($n=32$)の方が, 細い動脈 ($n=10$)より $3\times10^{-1}\text{g/dlHb}$ 以上で強い収縮を示し, 最大収縮は, それぞれ $K^+30\text{mM}$ による収縮の $225\pm15\%$, $128\pm20\%$ であった (図5). 見かけ上の ED_{50} について比較すると, $\text{PGF}_2\alpha$ で, 内径 $350\mu\text{m}$ 以上の太い血管の方が有意に sensitivity が高かった他は, 有意差を認めなかった (表1). 次に, hemolysate による収縮について, 種々の太さのヒト脳動脈を用いて検討した. $400\mu\text{m}$ 以上の太いヒト脳動脈 ($n=4$)では hemolysate により収縮反応のみを示すが, それ以下の細い血管では収縮反応を示すもの ($n=4$), 無反応のもの ($n=9$), 弛緩反応を示すもの ($n=4$)と, 反応はまちまちであった (図6). 収縮反応

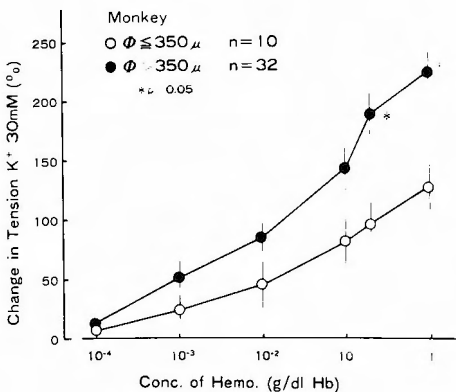


図5. 太さ (部位差) によるサル脳動脈の hemolysate 反応性の違い (細い血管: 内径 $350\mu\text{m}$ 以下, 太い血管: それ以上) $3\times10^{-1}\text{g/dlHb}$ 以上の濃度で, 太い血管の方が, 有意に強い収縮作用を示す. mean \pm SEM

を示したもののみで比べると, 太い血管の方が有意に強い収縮を示した.

4) 実験的クモ膜下出血犬脳血管の血管作動性物質に対する反応性の変化について

図7は, クモ膜下出血4時間後, 48時間後に施行した VAG であるが, control に比して, SAH 4時間, 48時間で明らかに著明な vasospasm を認めた. 反応性変化の検討に用いた摘出血管の標本の長さは, control, SAH 後6時間, SAH 後48時間の間に差はなかった (表3).

$K^+30\text{mM}$ に対する最大収縮は, 表3に示したように, SAH 6時間では control 脳血管と比べて, ほとんど反応性低下を認めないのに対し, SAH 48時間では有意の反応性低下を認めた. 5-HT に対する脳底動脈の収縮の絶対値は, SAH 6時間では control 脳血管 ($n=9$)と比べて, ほとんど変化を認めないのに対し, SAH 48時間 ($n=8$)では $5\times10^{-7}\text{M}$ 以上の濃度で有意の反応性低下を認めた (図8). NE に対する収縮は, イヌではもともと反応性が弱く, control ($n=9$), SAH 6時間 ($n=6$), SAH 48時間 ($n=8$)による反応性変化を認めなかった (図8). $\text{PGF}_2\alpha$ に対する収縮の絶対値は SAH 6時間 ($n=6$)では, control 脳血管 ($n=10$)と比べ, ほとんど変化を認めないのに対し, SAH 48時間 ($n=8$)では 10^{-8}M の高濃度で有意の反応性低下を認めた. PGE_2 に対する収縮の絶対値は

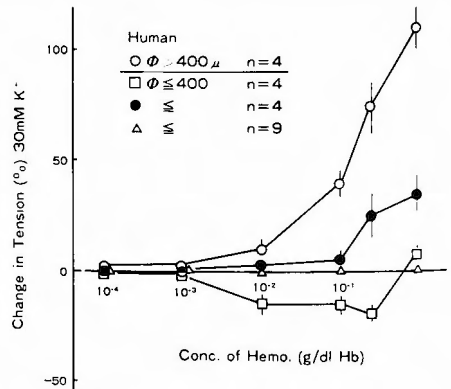


図6. 太さ (部位差) によるヒト脳動脈の hemolysate 反応性の違い (細い血管: 内径 $400\mu\text{m}$ 以下, 太い血管: それ以上) 太い血管では濃度依存的に強い収縮反応を示すが, 細い血管では収縮反応を示すもの, 弛緩反応を示すもの, 無反応のものと反応はまちまちである. 収縮反応を示すもの同志と比較しても, 太い血管の方が強い収縮反応を示す. mean \pm SEM

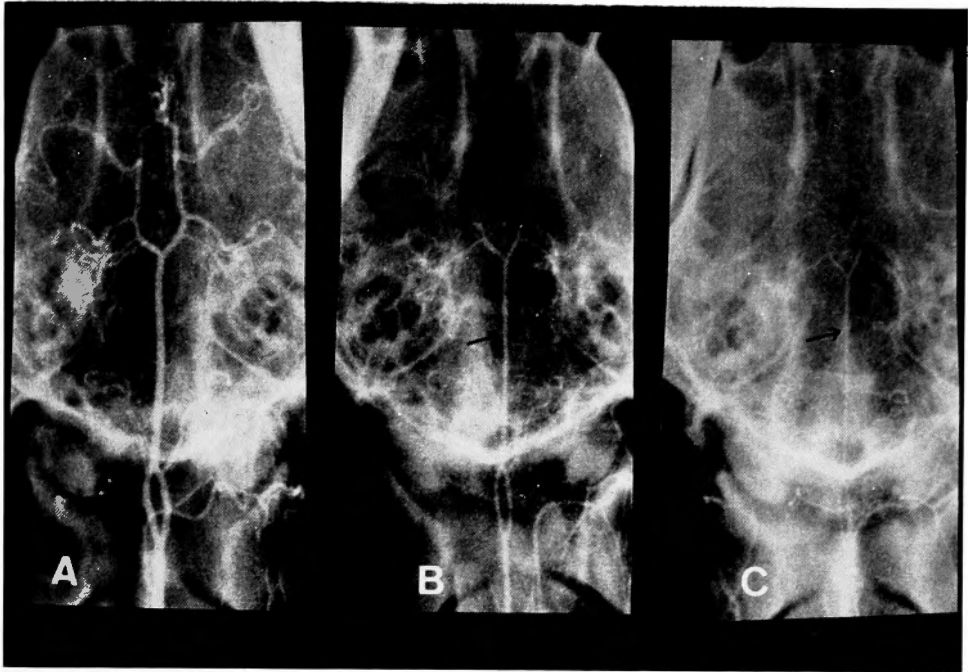


図7. イヌの Seldinger 法による椎骨動脈撮影 (VAG) 前後像

A : control VAG

B : 大槽内血液注入 (0.5 ml/kg) 6 時間後で、脳底動脈の狭小化を認める。

C : 48 時間後では、さらに著明な脳底動脈の狭小化を認める。

SAH 6 時間 (n=6) では、control 脳血管 (n=6) と比べ、ほとんど変化を認めないのに対し、SAH 48 時間では 10^{-5} M で、有意の反応性低下を認めた (図 8)。hemolysate に対する収縮についても、SAH 6 時間 (n=8) では control 脳血管 (n=6) とほとんど反応性変化を認めないのに対し、SAH 48 時間では 3×10^{-4} g/dlHb 以上の濃度で有意の反応性低下を認めた (図 9)。あらかじめ $\text{PGF}_2\alpha$ で収縮させた血管における PGI_2 による弛緩性は、control, SAH 6 時間, SAH 48 時間で有意差を認めなかった (図 10)。resting 状態からの

papaverine 10^{-4} M による最大弛緩は、SAH 6 時間では control と変化が無いのに対し、SAH 48 時間で有意の低下を示した (表 3)。見かけ上の ED_{50} は、5-HT において、SAH 6 時間で有意の sensitivity 亢進を示した他は、有意差を認めなかった (表 1)。

考 察

1) hemolysate のヒト脳血管収縮作用について

血腫中に含まれ、脳動脈に強い収縮を惹き起こす主な物質には、serotonin などの血小板由来物質と he-

表3. イヌ脳底動脈のクモ膜下出血 6 時間, 48 時間後の K^+ 30 mM, PA 10^{-4} M に対する反応性変化

	K^+ 30 mM		PA 10^{-4} M	
	Tension Developed (mg)	Length (cm)	Tension Decreased (mg)	Length (cm)
Control	1280 ± 170	1.3 ± 0.05 (21)	203 ± 50	1.3 ± 0.08 (11)
SAH 6°	960 ± 150	1.3 ± 0.13 (16)	190 ± 43	1.1 ± 0.09 (8)
SAH 48°	490 ± 60*	1.2 ± 0.09 (16)	70 ± 15*	1.1 ± 0.12 (8)

() 内は例数

* $p < 0.05$ (Control に対して)

mean ± SEM

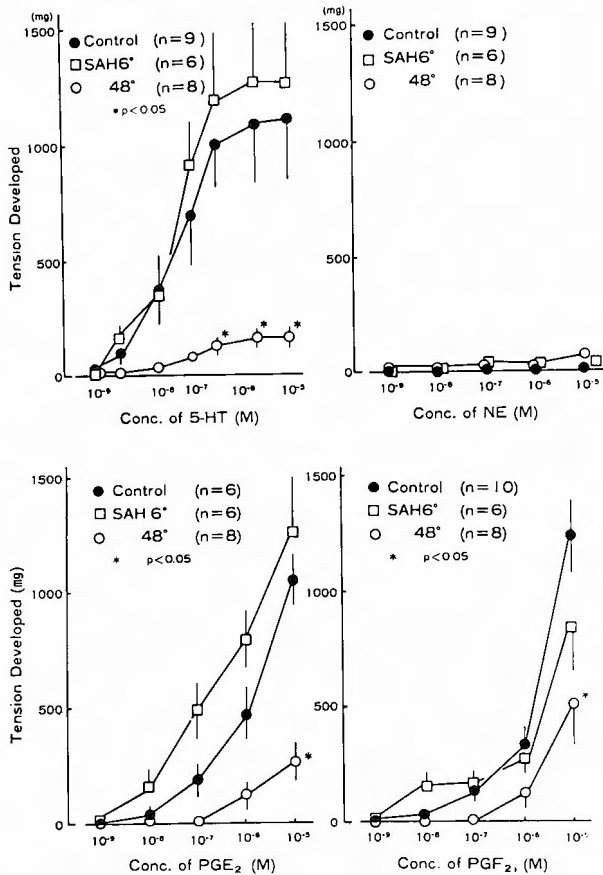


図8. クモ膜下出血 (SAH) によるイス脳動脈 (脳底動脈) 薬物反応性変化
5-HT では, SAH 6時間では反応性変化認めないが, SAH 48時間では, 10^{-7} M 以上の濃度
で有意の反応性低下を認める. NE では, ほとんど反応せず. PGE₂, PGF₂α では, SAH 6
時間では反応性変化認めないが, SAH 48時間では, それぞれ 10^{-6} M で有意の反応性低下を
認める. mean \pm SEM

moglobin などの赤血球由来物質がある. 血液の各種の分画の内, 血小板を含む分画は, 血管収縮能という点では, その作用時間が短く, 37°C で24時間放置すると, 収縮能が消失してしまう¹⁸⁾.

これに対し, 赤血球由来物質の脳動脈収縮作用は血小板を含む分画よりも強く, かつ持続性である¹⁸⁾. しかも, 脳血管攣縮の発生時期はクモ膜下出血後, クモ膜下腔の凝血の溶血時期のピークに一致する. これらの事実から, クモ膜下血腫中の血管収縮物質が攣縮発生に関与するとすれば, それは, 溶血赤血球 (hemolysate) より流出した hemoglobin であろうと考えられる¹⁹⁾. 実際, hemolysate は摘出したイス脳動脈を濃度依存性に強く収縮させる^{15,16)}. また, 精製したヘモグロビンにも, 脳動脈に対し, 同様の濃度依存性の収縮

作用が認められることが, 動物を用いた実験では認められている^{15,26)}.

ヒト脳動脈の hemolysate あるいは hemoglobin に対する反応に関しては, 実験用の標本としてヒト脳動脈を入手することが比較的困難なことから, あまり報告がない. 剖検で得られたヒト脳動脈を用いた場合, ヒト hemoglobin は, イス脳動脈と異なり, ヒト脳動脈をほとんど収縮させないか^{24,34)}, 比較的弱い収縮しか起こさないといわれる²⁶⁾. しかし, これらの報告者自身が認めているごとく, 剖検脳の動脈を, 薬物反応性を検討する目的で用いることは, 死後の反応性変化という点で, かなり問題がある. 特に重要な点は, 本研究の中で示したように, 死後一定時間を経ても血管がある種の物質によく反応するということが, 必ずし

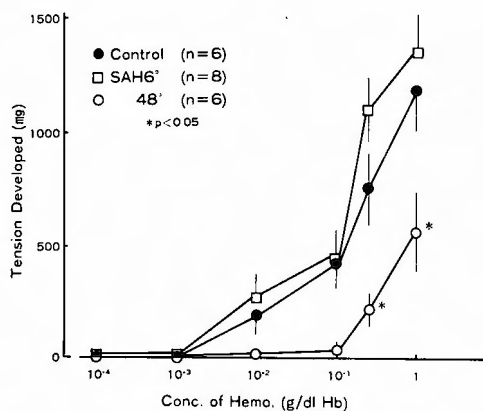


図9. クモ膜下出血 (SAH) によるイヌ脳動脈 (脳底動脈) の hemolysate に対する反応性変化
SAH 6時間では反応性変化を認めないが, SAH 48時間では 3×10^{-1} g/dl Hb 以上の濃度で有意の反応性低下を認める. mean \pm SEM

もその血管全体の viability を示しているとは限らないという点である. すなわち, 谷島²⁶⁾は, 新鮮イヌ脳動脈と剖検ヒト脳動脈を比較して, 両者とも K^+ に対しては同様によく反応するにもかかわらず, ヒト hemoglobin に対する反応は剖検ヒト脳動脈ではほとんど見られないことを示し, ヒト脳動脈はもともと hemoglobin では収縮しないと結論している. しかし, 本研究の結果から明らかなように, 死後一定時間を経た血管が, K^+ によく反応するからといって, 他の物質にも反応性を維持しているはずだと考えるのは誤りである.

以上のことから, 本研究では, ヒト脳動脈の hemolysate に対する反応を知るために, 実験材料として新鮮なヒト脳動脈を用いた. ところで, 新鮮なヒト脳動脈を用いる場合には, 別の点で限界がある. すなわち, 入手できる動脈は, 主に大脳窄隆部の末梢脳表動脈であり, 動物の場合のように脳底動脈や中大脳動脈などの主幹動脈を入手するのは不可能である. 本研究でも, 得られた最大の脳表動脈は, 内径約 $700 \mu\text{m}$ までであり, 部位的には, 中大脳動脈の3次~4次分枝に相当すると思われる. 従って, いわゆる脳血管攣縮の発生する, 中大脳動脈や前大脳動脈の主幹部については, 直接, 反応性を検討することはできない. そこで, 本研究ではこの短所を補う目的で, ヒトと同じ霊長類であるサルを用いて, 末梢及び主幹脳表動脈の血管反応性の違いを検討し, その結果から, ヒト主幹動脈の反応性を類推することを試みたのである.

hemolysate 以外の血管収縮物質に対するイヌ, サ

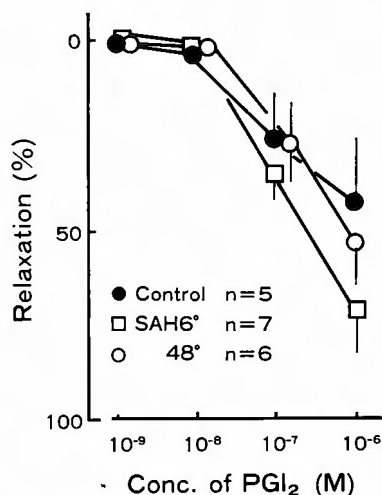


図10. クモ膜下出血 (SAH) によるイヌ脳動脈 (脳底動脈) の PGI_2 に対する反応性変化
縦軸は, $\text{PGF}_2\alpha$ 10^{-6} M による張力状態から papaverine (PA) 10^{-4} M による最大弛緩までを100%とした時の弛緩状態を百分率で示す. SAH 6時間, SAH 48時間で反応性変化を認めない. mean \pm SEM

ル, ヒトの脳動脈の反応性については, 本実験の結果は, 従来報告されている結果と同じである^{22, 24, 28, 35)}. すなわち, NE の脳血管収縮作用には, 明確な種差が認められ, イヌではほとんど反応がないのに対し, サル, ヒトでは, 比較的強い収縮反応が認められた. 一方, 5-HT, $\text{PGF}_2\alpha$ では, 種によらず, 強い反応が認められた. これらの物質に対して, サル脳動脈はイヌ, ヒトに比べてより強い収縮を示したが, これは恐らく, サル脳動脈の場合には, より太い主幹動脈が多く含まれているためと考えられる.

sensitivity については三者で差がなかった. このような従来と同様の種差が認められたことは, 本研究で著者が用いた実験系や手法が, 血管反応性の種差の検討に適切なものであることを示している.

そこで, hemolysate に対する反応性について検討してみると, 本実験の結果からは, $500 \mu\text{m}$ 以上の比較的大い動脈については, あまり種差がなく, ヒト脳動脈も hemolysate により強く収縮することが明らかとなった. これは, 従来の報告^{24, 26, 34)}と全く異なった新しい知見であるが, その相違の最も大きな要因は, 前述した如く, 標本の新鮮さの程度の違いにあるものと考えられる. また, この相違は, hemolysate の血管作用には, 比較的 intact な細胞内メカニズムが必要であ

り、しかもそれは比較的 labile なものであることを示唆しており、hemolysate の作用メカニズムを考える上で興味深い。

次に、同じ動物の同じ血管床でも、動脈の太さによって薬物反応性が異なる事が知られている。しかし、この点に関する報告の多くは血管拡張性物質についての研究であり^{4,7,14,33)}、特に脳動脈の血管収縮物質に対する部位差の報告は少ない²⁹⁾。本研究では、同一のサルの中大脳動脈の近位部と遠位部を用い、血管収縮物質に対する反応性の違いを検討した。

血管径の違う血管の反応の強さの比較は、反応性の他、平滑筋量にも左右される為、単位平滑筋量あたりの収縮力の絶対値で表示する方法が最も適当と考えられるが、一本の細い血管の平滑筋量を正確に計測するのは困難な事より、 K^+ 30 mM による最大収縮を100%とした時の各血管作動性物質による収縮を百分率で表示し、平滑筋量の標準化を行った。 K^+ は、平滑筋細胞膜の脱分極により細胞外 Ca^{++} の細胞内流入をひきおこし、収縮を誘発するため、血管作動性物質の receptor の密度や機能にはほとんど影響されない。従ってこのような平滑筋量の標準化に用いることは適切であると考えられる。

用いた血管収縮物質のうち、5-HT 以外の物質では、すべて太い動脈の方が細い動脈よりも強い収縮を示した。イヌの中大脳動脈では、同様の部位差が 5-HT、ヒスタミン、トロンビンに認められている²⁹⁾。本実験の中で、 $PGF_{2\alpha}$ に関して最大収縮の大きさのみでなく、 ED_{50} にも差が見られたことから、サル中大脳動脈では、 $PGF_{2\alpha}$ レセプターの密度または親和性が近位側ほど高いという可能性を示唆している。しかし、他の NA, PGE_2 , hemolysate については、太い動脈と細い動脈の間で ED_{50} に差はなく、これらの物質に対する感受性そのものは同じであることを示している。

hemolysate について、同一個体の同一の血管床における部位差を検討したのは、本研究が初めてである。本研究の結果は、明らかに hemolysate が近位脳動脈をより強く収縮させることを示している。クモ膜下出血後の脳血管攣縮は、脳血管撮影で見ると、近位の主幹脳動脈により強く起こり、末梢脳表動脈や大脳基底核部の穿通枝にはあまり起こらないが、その理由の一部には、このような血管収縮物質作用の部位による差が関係しているのかも知れない。

一方、ヒト新鮮脳動脈では、標本の入手が制限されるため、同一の個体で、太さによる収縮反応の違いを

検討することはできなかった。しかし、個体別に標本を 400 μ m 以上とそれ以下に分けて検討すると、前者ではすべて収縮反応を示したのに対し、後者では収縮を示したものと弛緩を示したものと、あるいは無反応のもの、反応性はまちまちであった。しかも、収縮反応を示したものについて見ると、明らかに 400~700 μ m の太い動脈の方が、それ以下の細い動脈に比べて強い収縮性を示した。

前述した如く、新鮮なヒトの主幹脳動脈について hemolysate その他の収縮作用を直接知ることではできないが、以上の結果に見られるように、ヒト脳動脈もイヌやサルの脳動脈と同様に hemolysate で収縮し、また近位部ほど強く収縮する傾向のあることは、ヒトの主幹脳動脈においても、hemolysate によって強い収縮反応が起こり得ることを強く示唆している。従って、ヒトにおいても、クモ膜下出血後の脳血管攣縮において、収縮をひきおこす原因物質として、hemolysate が関与している可能性は高いと言える。

2) クモ膜下出血下における脳血管の薬物反応性

脳血管攣縮の原因を探る目的で、血管収縮物質の反応性を検討する場合、多くは正常脳血管が用いられる。しかし、実際の脳血管攣縮は血管が血腫におおわれた状態で惹起されるので、攣縮を起こす血管は必ずしも正常とは言えない。実験的クモ膜下出血下での脳血管薬物反応性を調べた研究もあるが、hypersensitivity を示すもの^{13,25)}、hyposensitivity を示すもの^{12,31,32)}があり、結果は一定でない。その違いの原因としては、種差やクモ膜下出血作製法の違いなどが考えられる。本実験では、イヌの脳底動脈を用い、クモ膜下出血後の時間経過による各種血管収縮物質に対する反応性の変化を、惹起された収縮の絶対値として比較した。収縮の絶対値は、感受性や反応性の強さの他、平滑筋量にも左右されるが、脳底動脈の長さは 1.2~1.3 cm であり、又 wet weight, dry weight もほぼ等しい事より、平滑筋量はほぼ等しいと見なし得ると考えられる。

本研究の結果では、摘出イヌ脳表動脈の血管収縮性物質 (K^+ , NE, PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, hemolysate) に対する反応性はクモ膜下出血後 6 時間ではあまり変化がないが、48 時間では著しく低下し、クモ膜下出血後に脳動脈の反応性は低下するという、Toda ら³⁰⁾ の報告を支持する結果となった。 ED_{50} は、時間による差はほとんど無く、唯一 5-HT において、SAH 6 時間で hypersensitivity を示した。

resting tension からの papaverine 10^{-4} M による最

大弛緩幅は SAH 6 時間ではあまり変化がなく、48 時間ではむしろ有意に減少していた。この事より本実験での収縮反応の低下が、脳血管攣縮による resting tension の上昇に伴う見かけ上の反応性低下では無いという事は明らかである。

また、クモ膜下出血による反応性変化を縦軸を、絶対値の代りに、収縮物質の場合は KCl 30 mM による最大収縮を 100% とし、また、弛緩性物質の場合は投与前張力レベルからの papaverine 10^{-4} M による最大弛緩を 100% として表わすと、SAH 6 時間、48 時間に於て、5-HT, NE, PGF $_{2\alpha}$, PGE $_2$, PGI $_2$, hemolysate, いずれの物質に対しても、有意の反応性変化を認めなかった。この事からクモ膜下出血脳血管の反応性低下は、個々の物質の receptor レベルでの反応性低下によるのではなく、中膜平滑筋の収縮力が一律に低下している事によると思われる。従来、catecholamine に対していわれている denervation hypersensitivity^{3,5,12,13} も認めなかった。脳血管攣縮が単に血管収縮物質による収縮状態であるとする、本研究で示したように、血管収縮物質に対する反応性がクモ膜下出血後時間と共に低下することと、攣縮が数日間に亘って進行性に増強することとは矛盾する。従って、血管収縮物質が血管の反応性低下を上回って作用するとすれば、その物質は、時間と共に濃度が上昇するか、あるいは他の収縮物質との相乗効果を起こすことなどを考えなければならない。

hemolysate は血腫の融解が進むにつれて放出されると思われるので前者のような考え方も可能である。しかし、一方で、これらの血管収縮物質は、攣縮発生の初期にのみ関与し、その後の攣縮の進行や維持には別のメカニズムが関与している可能性があることも十分に考慮しなければならないであろう。

3) hemolysate の血管収縮機序について

hemolysate の血管収縮機序は明らかでは無いが、種々の動物を用いて、研究が進められている^{15,16,17,20,27,31,34}。摘出したイヌ脳動脈は hemolysate によって収縮するが、この収縮は PG 合成阻害剤である indomethacin 10^{-6} M¹⁰, aspirin 5×10^{-5} M¹⁵, PG 拮抗剤である polyphloretin phosphate (PPP) 3×10^{-5} g/ml¹⁵ で抑制される事から、hemolysate の脳動脈収縮作用には血管壁におけるアラキドン酸代謝物の生成遊離が強く関与していると考えられる。TXA $_2$ 合成阻害剤である OKY-046 10^{-6} M 前処置にてほとんど抑制されない¹⁰ 事より、TXA $_2$ 自体は、強い血管収縮作用

を有するが、hemolysate による脳動脈収縮作用にはあまり関与していないように思われる。hemolysate 作用による脳動脈からのアラキドン酸代謝物の release は、superfusion cascade による PG bioassay 法を用いて確かめられた^{15,16,17}。

次に、hemolysate 作用にて正常犬脳表動脈から release されるアラキドン酸代謝物の増減を radioimmunoassay (RIA) 法にてみると、PGE $_2$, PGI $_2$ とも hemolysate 作用にて増加する傾向が見られたが、有意の変化はなかった¹⁰。ウサギ頸動脈に hemolysate を加えてもアラキドン酸代謝物の有意の増加を示さなかった²¹ という報告もある。bioassay 法と RIA 法での結果の違いの原因として、RIA 法で検討した以外のアラキドン酸代謝物を bioassay 法で検出している可能性も十分に考えられる。PGH $_2$ 等のエンドペルオキシド、PGE $_2$, PGF $_{2\alpha}$, PGI $_2$ 等の誘導体、エステル化物質を含め、高速液体クロマトグラフィーを用いて更に検討中である。

4) 脳血管攣縮の発生機序について

vasospasm の発生に関与しうる因子には、脳動脈を取り巻く周囲の環境（血管外因子）と脳動脈壁のものに存在する因子（血管内因子）の 2 つが考えられる。

血管外因子として最も重要なのは血管周囲のクモ膜下腔に存在する血腫と、それより遊離されると思われる血管収縮物質である。中でも、本研究で強調したように、クモ膜下血腫から放出される hemolysate は、ヒトにおいても強い脳動脈収縮作用を示し、特に太い動脈ほどその作用が強いと考えられることから、攣縮原因物質としては最も有力であると思われる。一方、血管内因子としては、動脈壁の損傷、クモ膜下出血に伴う動脈壁微細構造の変化、神経伝達物質やその他の血管作動性物質に対する感受性の変化等が挙げられる。本研究で示したように、クモ膜下出血下の脳血管は、各種血管作動性物質に対して反応性が低下している。その他、クモ膜下出血によって起こる脳動脈壁自体の変化として、著者らは、脳血管から release される PGs (特に PGI $_2$) がクモ膜下出血後減少する事¹⁰、また、クモ膜下出血犬の脳表動脈では壁内の髄液による循環が障害されていることを認めている (Uemura Y, et al, unpublished data)。以上の点は、血管内因子の一つとして、脳動脈壁における各種の物質代謝の変化も考慮に入れることが大切であることを示唆している。今後、この点を更に明らかにするため、糖代謝やエネルギー代謝の検討を進めている。

ま と め

(1) イヌ, サル, ヒトの脳動脈を用いて, 赤血球溶血液 (hemolysate) に対する反応性を, 種差, 部位差(血管径による違い)について比較検討し, 果たしてヒト脳底部主幹動脈に於ても, hemolysate が攣縮原因物質として作用しうるものかどうか検討した。

lobectomy の際に得られる新鮮ヒト脳動脈では, 500 μ m 以上の比較的太い動脈については, あまり種差は無く, ヒト脳動脈も hemolysate により強く収縮する事が明らかとなった。

サル脳動脈を用いて, 血管径による反応性を検討すると, 350 μ m 以上の動脈の方が, それ以下の細い動脈よりも, hemolysate によって, より強く収縮される事が明らかとなった。以上の結果より, ヒト脳動脈でも, イヌ, サル脳動脈同様に, hemolysate で収縮し, また近位部程強く収縮する傾向のある事は, ヒトの主幹脳動脈においても, hemolysate によって強い収縮反応が起こり得る事を強く示唆している。

(2) イヌに, 実験的クモ膜下出血を起こし, 出血後の時間経過による脳動脈薬物反応性の変化を正常のそれと比較し, クモ膜下出血による血管平滑筋の感受性の変化を検討した。摘出イヌ脳表動脈の血管収縮性物質 (K^+ , NE, PGE_2 , $PGF_2\alpha$, hemolysate) に対する反応性は, クモ膜下出血後6時間ではあまり変化が無いが, 48時間では著しく低下した。これらの血管収縮物質は, 攣縮発生の初期にのみ関与し, その後の攣縮の進行や維持には, 別のメカニズムが関与している可能性がある。

稿を終えるにあたり, 御校閲いただいた京都大学名誉教授半田 肇先生 (現浜松労災病院院長), 京都大学脳神経外科教授菊池晴彦先生に深謝します。また, 終始御指導, 御鞭撻いただいた京都大学脳神経外科助手岡本新一郎先生, prostaglandin のRIA 法について御指導御鞭撻いただいた大阪医科大学学長早石 修先生, 大阪医科大学医化学教室講師渡辺恭良先生に深甚の謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) Bevan JA, Bevan RD, Franzee: Chronic cerebrovascular spasm in the Monkey; Protection by Diltiazem. Elsevier Science Publishers B.V. Vascular Neuroeffector Mechanisms 1985 pp. 211-217.
- 2) Brandt L, Ljunggren B, Andersson, KE et al: Individual variations in response of human cerebral arterioles to vasoactive substances, human plasma and CSF from patients with aneurysmal SAH. J. Neurosurg 55: 431-437, 1981.
- 3) Edvinsson L, Aubineau P, Owman C, et al: Sympathetic Innervation of Cerebral Arteries; Prejunctional Supersensitivity to Nor-Epinephrine After Sympathectomy or Cocaine Treatment. Stroke Vol. 6, September-October 1975, pp. 525-530.
- 4) Ellis EF, Wei EP, Kontos HA: Vasodilation of cat cerebral arterioles by PGD_2 , E_2 , G_2 and I_2 . Am J physiol 237: H 381-H 385, 1979 pp. 1453-1464.
- 5) Endo S, Suzuki J: Experimental Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage Participation of Adrenergic Nerves in Cerebral Vessel Wall. Stroke Vol. 10, No. 6, 1979 pp. 703-711.
- 6) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomography scanning. Neurosurgery 6: 1-9, 1980.
- 7) Gregory PC, Boisvert DPJ, Harper AM: Adenosine Response on Pial Arteries, Influence of CO_2 and Blood Pressure. Pfügers Arch. 386: 187-192, 1980.
- 8) 半田 肇: 脳血管攣縮の発生機転. 脳卒中 Vol. 7, No. 6, 1985 pp. 453-460.
- 9) 半田 肇, 岡本新一郎: 血語攣縮の発生機転. 臨床科学 Vol. 17, No. 1, 1981 pp. 61-66.
- 10) Handa H, Osaka K, Okamoto S: Cerebral arterial spasm (Wilkins) Ed, Session 11 Part B, 158-165.
- 11) 半田 寛, 岡本新一郎, 半田 肇: 脳表動脈より release されるアラキドン酸代謝とクモ膜下出血による変化. 脳神経 Vol. 38 No. 12, Dec., 1137-1142, 1986.
- 12) Lobato RD, Marin J, Salaices M, et al: Effect of experimental subarachnoid hemorrhage on the adrenergic innervation of cerebral arteries. J. Neurosurg 53: 477-479, 1980.
- 13) Lobato RD, Marin J, Salaices M, et al: Cerebrovascular reactivity to noradrenaline and serotonin following experimental subarachnoid hemorrhage. J. Neurosurg 53: 480-485, 1980.
- 14) Morii S, Ngai AC, Winn HR: Reactivity of Rat Pial Arterioles and Venules to Adenosine and Carbon Dioxide; With Detailed Description of the Closed Cranial Window Technique in Rats. J. of Cerebral Blood Flow and Metabolism 6: 34-41, 1986.
- 15) 岡本新一郎: 脳血管攣縮に関する実験的研究—赤血球溶血液中の血管収縮物質と脳血管収縮の作用機序. 日本外科学会 Bd 51 (1), 93~103, Jan, 1982.
- 16) Okamoto S, Handa H, Toda N: Role of

- Intrinsic Arachidonic Metabolites in the Vascular Action of Erythrocyte Breakdown Products. *Stroke* Vol. **15**, No. 1, 1984 pp. 60-64.
- 17) Okamoto S, Handa H, Handa Y: Hemolysate-induced Release of PG like Substances from the Canine Cerebral Arteries. *Surg Neurol* **23**: 421-4, 1985.
- 18) Osaka K: Experimental studies on cerebrovascular spasm in cats. *Arch. Jap. Chir.*, **38**: 349-371 (1969).
- 19) Osaka K: Prolonged vasospasm produced by the breakdown products of erythrocytes. *J. Neurosurg* **47**, 403-411 (1977).
- 20) Ozaki N, Mullan S: Possible role of the erythrocyte in causing prolonged cerebral vasospasm. *J. Neurosurg* **51** (6), 773-778, Dec. 1979.
- 21) Pickard JD, Walker V, Perry S, et al: Arterial eicosanoid production following chronic exposure to a periarterial haematoma. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; **47**: 661-667.
- 22) Rose GA, Moulds RF: Pharmacological comparison of isolated human cerebral and digital arteries. *Stroke* **10**: 736-741, 1979.
- Proximal and Distal Middle Cerebral Arteries.
- 23) Simeone FA, Vanall PE, et al: Role of Adrenergic Nerves in Blood-Induced Cerebral Vasospasm. *Stroke* **10**, 4, 375-80, 1979.
- 24) Starling LM, Boullin DJ, Glahame-Smith DG, et al: Responses of isolated human basilar arteries to 5-hydroxytryptamine, noradrenaline, serum platelets and erythrocytes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **38**: 650-656, 1975.
- 25) Svendgaard NA, Edvinsson L, Owman CH, et al: Increased sensitivity of the basilar artery to norepinephrine and 5-hydroxytryptamine following experimental subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* **8**: 191-195, 1977.
- 26) 谷島健生: 脳血管攣縮の基礎的研究—ヒトおよびイヌ脳血管薬物反応性の比較—. *脳神経* **35**(4); 323-329, 1983.
- 27) Tanishima T: Cerebral vasospasm: Contractile activity of hemoglobin in isolated canine basilar arteries. *J. Neurosurg* **53**: 787-793, 1980.
- 28) Toda N, Fujita Y: Responsiveness of isolated cerebral and peripheral arteries to serotonin, norepinephrine and transmural electrical stimulation. *Cir Res* **33**: 98-104, 1973.
- 29) Toda N, Okamura T, Miyazaki M: Heterogeneity in the Response to Vasoconstrictors of Isolated Dog proximal and distal middle cerebral arteries *European J of Pharmacology* **106** (1985), 291-299.
- 30) Toda N, Ozaki T, Ohta T: Cerebrovascular sensitivity to vasoconstricting agents induced by subarachnoid hemorrhage and vasospasm in dogs. *J. Neurosurg* Vol. **46**, March 1977 pp. 296-303.
- 31) Toda N, Shimizu K, Ohta T: Mechanism of cerebral arterial contraction induced by blood constituents. *J. Neurosurg* **53**: 312-322, 1980.
- 32) Tsukahara T, Taniguchi T, Fujiwara M, et al: Alterations in Alpha Adrenergic Receptors in Human Cerebral Arteries After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* Vol. **16**, No. 1, 1985 pp. 53-58.
- 33) Wei EP, Kontos HA, Patterson JL: Dependence of pial arteriolar response to hypercapnia on vessel size. *Am J. Physiol* **238**: H 697-703, 1980.
- 34) Wellum GR, Irvine TW, Zervas NT: Dose responses of cerebral arteries of the dog, rabbit and man to human hemoglobin in vitro. *J Neurosurg* **53**: 486-490, 1980.
- 35) Yashon D, Brown RJ, Hunt WE: Vasoactive properties of prostaglandin compounds on the in vitro human basilar artery. *Surg Neurol* **8**: 111-115, 1977.